

Obraz i leczenie kolejnych epizodów depresji (wyniki polskiego badania wielośrodkowego)*

Clinical picture and treatment of subsequent depressive episodes – results of Polish multicenter study

Janusz Rybakowski¹, Andrzej Kiejna²,
Dorota Nawacka-Pawlaczyk³, Marcin Kargul³

¹ Z Kliniki Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski

² Z Katedry i Kliniki Psychiatrii AM we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kiejna

³ Servier-Polska

Summary

Aim. A comparison of the clinical picture and treatment results of the first depressive episode with the second and the third and further depressive recurrence.

Methods. The study was designed as a one-year, prospective, naturalistic observation of the clinical course of depression. One hundred and sixty-six psychiatrists participated in the study, performed in the years 1999-2000. Data of 179 patients with the first depressive episode, 170 patients with the second episode and 183 patients with third or further episode were included in the analysis.

Results. At the beginning of the observation, the groups of patients did not differ as to age, proportion of gender and intensity of depression, both global and particular symptoms. Patients with the first depressive episode were included into the study after longer duration of symptom occurrence and were more often treated with new generation antidepressants. Comparison of the course of disease revealed higher intensity of depressive symptoms, both global and particular clusters after 6 months and 12 months of treatment, and lower percentage of remission in patients with multiple episodes compared to the first episode group. The type of antidepressant was not significantly related to the efficacy of treatment. Ten patients (2%) had suicidal attempts, one (0,2%) with fatal outcome: in first episode group they were made during initial period of treatment, in multiple episodes – later in the course.

Conclusions. The results obtained indicate that the course and the treatment outcome of subsequent depressive episodes are less favourable compared to the first depressive episode. Treatment recommendations for depression may be varified based on the results of the

Słowa klucze: badanie w warunkach naturalnych, epizod depresji,
depresja nawracająca, przebieg, leczenie

Key words: naturalistic study, depressive episode, recurrent depression, course,
treatment

* Praca finansowana z grantu badawczego firmy Servier-Polska. Prof. Janusz Rybakowski oraz prof. Andrzej Kiejna pełnili funkcje krajowych koordynatorów projektu.

Wstęp

Depresja jest jednym z najczęstszych stanów patologicznych. Ryzyko zachorowania na nią dotyczy co najmniej 10% dorosłej populacji i jest dwukrotnie większe u kobiet. Prognozy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na drugie dziesięciolecie XXI wieku przewidują, że depresja (w przebiegu choroby afektywnej) stanowić będzie drugą, po chorobie wieńcowej, przyczynę ograniczenia zdolności do pracy [1]. Ostatni raport WHO z roku 2001 wymienia zaburzenia depresyjne jako czwartą przyczynę niesprawności, mierzoną za pomocą wskaźnika DALY (Disability Adjusted Life Years), przy czym w grupie wiekowej od 15 do 44 lat są one drugą w kolejności przyczyną [2].

Choroby afektywne cechują się znaczną nawrotowością. W chorobie afektywnej jednobiegunowej wystąpienie każdego kolejnego epizodu depresji niesie ze sobą większe ryzyko wystąpienia następnego epizodu [3, 4]. Prawdopodobieństwo pojawienia się kolejnego epizodu depresji w ciągu najbliższych 3 lat wynosi dla pierwszych trzech epizodów depresji odpowiednio 50, 70 i 90% [5]. Badania prospektywne wykazują ponadto, że, obok częstych nawrotów, u części chorych mamy do czynienia z tendencją do przewlekłości przebiegu i utrzymywania się objawów subdepresyjnych. W pierwszym badaniu tego typu wykonanym u 431 chorych, których obserwowano przez 12 lat, Judd i wsp. [6] stwierdzili, że u wysokiego odsetka chorych, zwłaszcza z kolejnymi nawrotami choroby, utrzymywały się objawy subdepresyjne. W ostatnim badaniu holenderskim, w którym obserwacja przebiegu choroby trwała 3,5 roku, u 1/3 pacjentów z chorobą afektywną jednobiegunową stwierdzono przewlekły przebieg choroby [7].

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych jest obecnie głównym sposobem terapii stanów depresji. W myśl obecnych zaleceń, w każdym epizodzie depresji leki przeciwdepresyjne należy stosować przez co najmniej 6 miesięcy, a u pacjentów, którzy przebyli 3 lub więcej epizodów, istnieje, zapobiegawczo, konieczność wieloletniego zażywania tych leków [8]. W ostatnich latach zaproponowano również, aby jako kryterium skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego, zamiast różnie definiowanej poprawy stanu psychicznego, wprowadzić uzyskanie stanu remisji (najczęściej definiowanego jako 7 punktów lub mniej w 17-punktowej skali Hamiltona [9]), wykazano bowiem, że nieuzyskanie pełnej remisji w istotny sposób zwiększa ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu depresji [10, 11].

Kolejne epizody depresji mogą różnić się, zarówno jeśli chodzi o ich obraz kliniczny, przebieg, jak i wyniki leczenia przeciwdepresyjnego. Jak dotychczas, nie ma wielu danych, które pozwoliłyby na bezpośrednią ocenę tego problemu oraz konsekwencji zdrowotnych i społecznych poszczególnych epizodów depresji. W niniejszym opracowaniu przedstawiamy rezultaty dotyczące niektórych aspektów klinicznych tego zagadnienia uzyskanych w trakcie wieloosrodkowego badania wykonanego w naszym kraju. Celem badania było porównanie obrazu klinicznego, sposobów leczenia, jego wyników oraz kosztów pierwszego epizodu depresji z kolejnymi nawrotami choroby. Wstępne, opublikowane, wyniki dotyczące głównie części ekonomicznej projektu wskazują, że koszty leczenia pierwszego epizodu depresji są istotnie niższe w porównaniu z kosztami leczenia epizodów wielokrotnych [12].

Metody

Badanie zostało zaprojektowane jako całoroczna, prospektywna, naturalna obserwacja przebiegu klinicznego depresji u chorych włączonych do badania. Wybór stosowanego leczenia zależał wyłącznie od uznania lekarza uczestniczącego w badaniu. W badaniu, przeprowadzonym w latach 1999–2000, uczestniczyło 166 psychiatrów. Każdy psychiatra włączył co najmniej 3 chorych: jedną osobę z pierwszym epizodem depresji, jedną z drugim epizodem po okresie remisji utrwalonej i jedną z trzecim lub kolejnym epizodem depresji po okresie remisji utrwalonej.

Rozpoznanie epizodu depresji stawiano na podstawie spełnienia przez pacjenta kryteriów badawczych ICD-10 dla epizodu depresji umiarkowanego lub ciężkiego [13]. Zgodnie z kategoriami ICD-10 był to pierwszy epizod depresyjny (F32) lub depresja nawracająca (F33). Kryterium włączenia do badań dla chorych z drugim lub trzecim i dalszym epizodem depresji było to, że poprzedni epizod depresji miał miejsce w okresie nie dłuższym niż 5 lat przed obecnym. Jako remisję utrwaloną rozumiano okres remisji po poprzednim epizodzie depresji, trwający co najmniej 6 miesięcy [14].

Dla globalnej oceny nasilenia objawów chorobowych używano skali ogólnego wrażenia klinicznego (Clinical Global Impression – CGI), którą stosowano przed badaniem oraz po 1, 2, 4, 6, 8, 10 i 12 miesiącach obserwacji [15]. Szczegółowej psychometrycznej oceny nasilenia depresji dokonywano za pomocą 17-itemowej skali oceny depresji Hamiltona (HDRS-17) [16], którą stosowano przed włączeniem do badania oraz po 6 i po 12 miesiącach obserwacji klinicznej. Oprócz ogólnego nasilenia depresji oceniano takie jej objawy, jak obniżony nastrój (suma itemów 1, 2 i 3), sen (suma itemów 4, 5 i 6), aktywność złożona (item 7), zahamowanie (item 8), lęk (suma itemów 9 i 10), objawy somatyczne (suma itemów 11, 12, 13 i 15) oraz dysfunkcje seksualne (item 14). Stan remisji objawów depresji definiowano jako liczbę punktów ≤ 7 w skali Hamiltona. Okres remisji utrwalonej definiowano jako nasilenie objawów chorobowych w skali CGI ≤ 2 przez co najmniej 3 kolejne badania wykonywane w odstępie 2 miesięcy.

Leki przeciwdepresyjne stosowane na początku obserwacji podzielono na dwie grupy:

- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD): imipramina, amitryptylina, kломipramina, dezypramina, doksepina, dibenzepina, opipramol, maprotylina;
- leki przeciwdepresyjne nowej generacji (LPDN): mianseryna, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, moklobemid, tianeptyna, milnacypam.

Do leków pierwszej grupy włączono również maprotylinę, lek przeciwdepresyjny o strukturze czteropierścieniowej. Tianeptynę ze względu na jej odmienny mechanizm działania farmakologicznego zaliczono do LPDN, mimo że chemicznie mają strukturę trójpierścieniową.

Wyniki

Do analizy zakwalifikowano dane dotyczące 532 chorych (131 mężczyzn, 401 kobiet) w wieku 18–70 lat (średnio 47 ± 11 lat). W grupie tej znajdowało się 179 chorych z pierwszym epizodem depresji, 170 chorych z epizodem drugim i 183 chorych

z trzecim lub kolejnym epizodem. W tabeli 1 przedstawiono dane kliniczne chorych w poszczególnych grupach badanych.

Jak wynika z tabeli, badane grupy chorych na początku obserwacji nie różniły

Tabela 1

Charakterystyka epizodów depresji w badanej populacji pacjentów
(czas trwania depresji oraz nasilenie depresji i jej objawów podano jako średnie \pm SD)

	I epizod	II epizod	III epizod
Liczba chorych	179	170	183
%mężczyzn	27%	24%	23%
Wiek	47 \pm 12	47 \pm 10	49 \pm 9
Czas trwania depresji przed badaniem (tyg.)	11,6 \pm 10,7*	8,5 \pm 7,2	8,8 \pm 8,3
Nasilenie depresji (HDRS-17)	24,8 \pm 6,1	24,5 \pm 6,7	25,0 \pm 6,4
Depresja	5,4 \pm 2,0	5,1 \pm 2,0	5,5 \pm 1,8
Sen	4,3 \pm 1,6	4,5 \pm 1,6	4,5 \pm 1,4
Aktywność fizyczna	2,4 \pm 1,0	2,3 \pm 0,9	2,4 \pm 1,0
Zahamowanie	1,5 \pm 0,8	1,5 \pm 0,7	1,5 \pm 0,7
Lęk	3,5 \pm 1,5	3,4 \pm 1,5	3,4 \pm 1,5
Objawy somatyczne	5,2 \pm 2,0	5,2 \pm 2,1	5,2 \pm 2,2
Dysfunkcje seksualne	1,2 \pm 0,8	1,2 \pm 0,8	1,2 \pm 0,8
Liczba i % chorych z nasileniem depresji HDRS = lub = 25	88 (48,2%)	80 (47,1%)	95 (51,9%)
Zalecane leki (n%)			
LPDNG	107 (60,3%)#	92 (55,9%)	71 (39,9%)
TLPD	51 (30,2%)#	68 (39,4%)	91 (48,6%)
TPLD+LPDNG	14 (9,5%)	7 (4,7%)	17 (11,5%)

* różnica w porównaniu z pozostałymi grupami istotna $p < 0,01$ (t-test)

różnica w porównaniu z grupą III epizodu istotna $p < 0,01$ (test Chi²)

się pod względem wieku, proporcji płci i nasilenia depresji, zarówno ogólnego, jak i poszczególnych jej objawów. Nie stwierdzono też różnicy co do odsetka pacjentów z depresją o znacznym nasileniu w poszczególnych grupach, różnica dotyczyła natomiast czasu trwania objawów depresji przed rozpoczęciem obserwacji. Pacjenci z pierwszym epizodem depresji byli włączani do badania po dłuższym okresie występowania objawów (średnio o 3 tygodnie) w porównaniu z chorymi z kolejnymi epizodami choroby. Druga różnica dotyczyła rodzaju stosowanych leków przeciwdepresyjnych. U chorych z pierwszym epizodem depresji częściej stosowano leki przeciwdepresyjne nowej generacji, a rzadziej leki z grupy TLPD. Różnica w tym zakresie w porównaniu

z chorymi z trzecim i kolejnym epizodem depresji osiągnęła istotność statystyczną.

W tabeli 2 przedstawiono dane psychometryczne badanych chorych ocenianych za pomocą skali depresji Hamiltona po 6 miesiącach leczenia.

Jak wynika z tabeli, ogólne nasilenie objawów depresji po 6 miesiącach obserwacji było niższe u chorych z pierwszym epizodem w porównaniu z pozostałymi grupami.

Tabela 2
Nasilenie objawów depresji po 6 miesiącach leczenia w badanych grupach (średnie ± SD)

	I epizod	II epizod	III epizod
Nasilenie depresji ogólne	9,4±1,0	10,0±1,3	12,2±1,2*
Depresja	1,8±1,0	2,0±1,8	2,4±1,0*
Sen	1,0±1,0	1,0±1,0	2,4±1,0*
Aktywność typowa	0,0±0,0	1,0±0,0	1,2±0,0
Zahamowanie	0,5±0,7	0,0±0,7	0,7±0,7
Lęk	1,5±1,2	1,5±1,3	1,7±1,3*
Objawy somatyczne	2,0±1,0	2,3±2,0	2,0±2,0*
Dzienne objawy sekularne	0,0±0,7	0,7±0,7	0,8±0,7
Liczba i % chorych z nasileniem depresji HDRS = 1 lub = 7	20 (40,1%)	04 (40,2%)	52 (31,5%)#

* różnica w porównaniu z grupą I epizodu istotna, p<0,01 (t-test)

różnica w porównaniu z grupą I epizodu istotna, p< 0,005 (test Chi²)

mi. Różnica była istotna statystycznie w odniesieniu do grupy z trzecim i kolejnym epizodem depresji. W zakresie objawów obniżonego nastroju, snu, lęku i objawów somatycznych ich nasilenie w grupie chorych z pierwszym epizodem było istotnie niższe w porównaniu z grupą epizodu III i kolejnego. Natomiast odsetek chorych, u których po 6 miesiącach obserwacji osiągnięto stan remisji (7 punktów lub mniej w skali Hamiltona), stanowiący około połowę badanej grupy z pierwszym epizodem depresji, był istotnie większy w porównaniu z grupą z trzecim i kolejnym epizodem, w której remisja wystąpiła u niecałej 1/3.

W tabeli 3 przedstawiono dane psychometryczne badanych chorych ocenianych za pomocą skali depresji Hamiltona po 12 miesiącach leczenia.

Jak wynika z tabeli, ogólne nasilenie objawów depresji po 12 miesiącach, podobnie jak po 6 miesiącach obserwacji, było istotnie niższe u chorych z pierwszym epizodem

Tabela 3

Nasilenie objawów depresji po 12 miesiącach leczenia w badanych grupach
(średnie \pm SD)

	I epizod	II epizod	III epizod
Nasilenie depresji ogólne	6,9 \pm 7,3	8,5 \pm 7,2	9,1 \pm 7,2*
Depresja	1,1 \pm 1,9	1,4 \pm 1,7	1,8 \pm 2,0
Sen	1,5 \pm 1,5	1,8 \pm 1,6	1,9 \pm 1,7
Aktywność fizyczna	0,6 \pm 0,9	0,9 \pm 0,9	0,9 \pm 0,9*
Zahamowanie	0,3 \pm 0,6	0,5 \pm 0,6	0,6 \pm 0,7*
Lęk	1,0 \pm 1,2	1,1 \pm 1,1	1,4 \pm 1,4*
Objawy somatyczne	1,6 \pm 1,8	1,9 \pm 1,9	2,3 \pm 2,1*
Dysfunkcje seksualne	0,5 \pm 0,6	0,6 \pm 0,7	0,6 \pm 0,7
Liczba i % chorych z nasileniem depresji HD/FS = lub =7	100 (68,5%)	88 (59,5%)	74 (49,5%)#

* różnica w porównaniu z grupą I epizodu istotna, $p < 0,01$ (t-test)

różnica w porównaniu z grupą I epizodu istotna, $p < 0,005$ (test Chi²)

w porównaniu z pozostałymi grupami. Różnica była istotna statystycznie zarówno w odniesieniu do grupy z trzecim, jak i kolejnym epizodem depresji. W zakresie poszczególnych objawów w grupie chorych z pierwszym epizodem istotnie niższe w porównaniu z grupą epizodu III i kolejnego było nasilenie zaburzeń aktywności złożonej, zahamowania, lęku i objawów somatycznych. Odsetek chorych, u których po 12 miesiącach obserwacji osiągnięto stan remisji, stanowił ponad 2/3 badanych w grupie z pierwszym epizodem depresji i był istotnie większy w porównaniu z grupą z trzecim i kolejnym epizodem, w której remisja wystąpiła u około połowy chorych.

W tabeli 4 przedstawiono dane dotyczące chorych hospitalizowanych w poszczególnych miesiącach obserwacji.

Odsetek chorych hospitalizowanych na początku badania nie różnił się istotnie w badanych grupach. W trakcie obserwacji liczba chorych przebywająca w leczeniu stacjonarnym czy to z powodu konieczności nowej hospitalizacji czy z powodu przedłużenia obecnego pobytu w szpitalu była większa w grupie z III i kolejnym epizodem depresji w porównaniu z pozostałymi grupami. Różnica między chorymi z pierwszym epizodem a III i kolejnym w liczbie chorych hospitalizowanych po 2 miesiącach obserwacji była istotna statystycznie.

Ponieważ, jak wykazano uprzednio, proporcja stosowanych leków przeciwdepresyjnych tradycyjnych i nowej generacji była różna w poszczególnych grupach, w tabeli 5 zestawiono wyniki leczenia za pomocą siedmiu najczęściej stosowanych

Tabela 4

Chorzy wymagający hospitalizacji lub przedłużenia pobytów w szpitalu w trakcie prowadzonej obserwacji (n/%)

	I epizod	II epizod	III epizod
Badanie wstępne	29 (10,7%)	27 (15,0%)	34 (12,0%)
Po 1 miesiącu	14 (3,2%)	14 (3,3%)	20 (11,3%)
Po 2 miesiącach	2 (1,2%)	0 (0,0%)	15 (3,3%)
Po 4 miesiącach	2 (1,2%)	4 (2,0%)	0 (0,0%)
Po 6 miesiącach	2 (1,2%)	4 (2,5%)	5 (3,0%)
Po 8 miesiącach	1 (0,6%)	2 (1,3%)	7 (4,4%)
Po 10 miesiącach	2 (1,4%)	5 (3,4%)	2 (1,1%)
Po 12 miesiącach	2 (1,4%)	3 (2,1%)	7 (4,5%)

* różnica w porównaniu z pierwszym epizodem istotna, p = 0,01 (test Chi²)

na początku obserwacji leków przeciwdepresyjnych, trzech – trójpierścieniowych (klomipramina, amitryptylina, doksepina) i czterech – nowej generacji (mianseryna, tianeptyna, fluoksetyna, moklobemid).

Jak wynika z tabeli, nie obserwowano istotnych różnic co do zmniejszenia objawów depresji po 6 i po 12 miesiącach leczenia w grupach chorych otrzymujących na początku obserwacji jeden z 7 analizowanych leków przeciwdepresyjnych. Średnie

Tabela 5

Leki przeciwdepresyjne stosowane na początku obserwacji a poprawa objawów depresji po 6 i 12 miesiącach wyrażona w punktach skali depresji Hamiltona

Lek	N	Depresja, 0 ^{ty} (x ± s, D)	Depresja, 6 ^{ty} miesiąc (średnia (min, max))	Depresja, 12 ^{ty} miesiąc (średnia (min, max))
Mianseryna	72	25 ± 7	11 (-14)	2 (-17)
Klomipramina	07	25 ± 7	10 (-15)	0 (-10)
Tianeptyna	03	24 ± 5	10 (-14)	2 (-10)
Amitryptylina	53	25 ± 7	11 (-14)	0 (-10)
Fluoksetyna	44	22 ± 5	0 (-13)	7 (-15)
Moklobemid	33	20 ± 2	11 (-15)	7 (-10)
Doksepina	20	25 ± 4	11 (-14)	2 (-17)

po początkowe nasilenie depresji było nieco niższe w grupie chorych otrzymujących fluoksetynę, a zmniejszenie objawów depresji po 12 miesiącach nieco większe u pacjentów rozpoczynających leczenie za pomocą moklobemidu. Różnice z pozostałymi lekami nie były jednak statystycznie istotne.

U 10 chorych (2% grupy) w trakcie obserwacji wystąpiły próby samobójcze, w tym jedna zakończona zgonem (0,2%). Próby takie miały miejsce u 3 chorych z grupy I epizodu, 4 chorych z grupy II epizodu i u 3 chorych z grupy III i kolejnego epizodu de-

presji. Dwie próby, w pierwszym miesiącu leczenia, wystąpiły u chorych z pierwszym epizodem, a dwie, w drugim miesiącu leczenia, u chorych z drugim epizodem. Pięć prób samobójczych (2 w grupie z drugim epizodem i 3 w grupie z trzecim i kolejnym epizodem) miało miejsce między 8 a 12 miesiącem obserwacji.

Omówienie

Niniejsze badanie stanowi pierwszą w skali naszego kraju i jedną z nielicznych w świecie próbę obserwacji przebiegu i leczenia depresji u tak dużej liczby chorych, w warunkach „naturalnych”, przy jednoczesnym uwzględnieniu kolejności epizodów depresyjnych. W przypadku chorych z trzecim i kolejnym epizodem depresyjnym można z dużym prawdopodobieństwem postawić rozpoznanie depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej.

Porównanie cech demograficznych i klinicznych grup chorych z pierwszym, drugim oraz trzecim i kolejnym epizodem depresji nie wykazało istotnych różnic. Niestwierdzenie istotnej różnicy wieku między grupami może wynikać z kryterium doboru pacjentów z kolejnym epizodem, który musiał mieć miejsce w ciągu zaledwie kilku lat po wystąpieniu poprzedniego. Stosunek badanych kobiet do mężczyzn we wszystkich grupach wynosił 3:1, co może wskazywać na częstsze włączanie kobiet do badań niż mogłoby to wynikać z rozpowszechnienia depresji i proporcji obu płci (2:1). Dłuższy czas trwania choroby przed włączeniem do badań u chorych z pierwszym epizodem depresji wydaje się zrodziła w kontekście dłuższej drogi do psychiatrii u pacjentów z pierwszym doświadczeniem nowego stanu patologicznego. Początkowe nasilenie depresji w trakcie włączenia do badań nie wykazywało różnic między poszczególnymi grupami. Różniło się natomiast podejście terapeutyczne psychiatrów, którzy u pacjentów z pierwszym epizodem depresji chętniej stosowali leki przeciwdepresyjne nowej generacji.

Najważniejszym wynikiem niniejszego badania jest wykazanie, że przebieg i leczenie kolejnych epizodów depresji są mniej pomyślne w porównaniu z leczeniem epizodu pierwszego. Porównanie odpowiednich grup pacjentów wskazuje na większe nasilenie, zarówno globalne, jak i poszczególnych zespołów objawowych, depresji po 6 miesiącach i po 12 miesiącach od rozpoczęcia obserwacji i leczenia u chorych z kolejnymi epizodami depresji w porównaniu z chorymi z pierwszym epizodem. U pacjentów z wielokrotnymi epizodami stan remisji uzyskano u znacznie mniejszego odsetka chorych, częściej natomiast zachodziła konieczność ich hospitalizacji psychiatrycznej.

W odniesieniu do objawów lęku i zaburzeń somatycznych, różnice w ich nasileniu między chorymi z pierwszym i wielokrotnymi epizodami depresji wykazano zarówno po 6, jak i po 12 miesiącach terapii. Natomiast różnice w zakresie pozostałych zespołów objawowych wykazywały odrębności w zależności od długości obserwacji i leczenia. Po 6 miesiącach istotna różnica między skutecznością leczniczą pierwszego i wielokrotnego epizodu depresji dotyczyła obniżonego nastroju i zaburzeń snu, podczas gdy po 12 miesiącach – takich grup objawów, jak zahamowanie i zaburzenia aktywności złożonej. Można wysunąć hipotezę, że im dłuższy okres obserwacji, tym bardziej

zarysowuje się gorsze działanie lecznicze u chorych z kolejnymi epizodami depresji w odniesieniu do objawów, które w największym stopniu związane są ze sprawnością w pracy domowej i zawodowej.

Jednym z istotnych kryteriów powodzenia w leczeniu depresji jest osiągnięcie stanu remisji. Na podstawie wyników uzyskanych w niniejszej pracy okazało się, że po półrocznym okresie obserwacji stan remisji uzyskano tylko u połowy pacjentów z pierwszym epizodem i u 2/5 chorych z drugim epizodem choroby. Może to sugerować, że u połowy chorych z pierwszym epizodem depresji i u 60% pacjentów z drugim epizodem półroczne podawanie leków przeciwdepresyjnych jest niewystarczające i należy je kontynuować przez dłuższy okres. Byłoby to zgodne z ostatnio wysuwanymi sugestiami wskazującymi na celowość podawania leków przeciwdepresyjnych przez 9–12 miesięcy po uzyskaniu poprawy klinicznej [17]. W świetle wyników niniejszej pracy, wskazujących, że nawet po roku leczenia u 1/3 chorych z pierwszym i u 2/5 z drugim epizodem depresji nie dochodzi do stanu remisji, u takiego odsetka chorych podawanie leków przeciwdepresyjnych musiałoby być jeszcze dłuższe. Jak wiadomo, u chorych z trzecim i kolejnym epizodem depresji, niezależnie od uzyskanej poprawy klinicznej (w naszym badaniu remisję uzyskała niecała 1/3 chorych po 6 miesiącach i połowa chorych po roku) istnieją wskazania do profilaktycznego podawania leków przeciwdepresyjnych przez kilka lat.

Celem zbadania, czy lepszy efekt terapeutyczny uzyskany u chorych z pierwszym epizodem depresji wiąże się z częstszym stosowaniem leków przeciwdepresyjnych nowej generacji, porównano skuteczność różnych leków najczęściej stosowanych w niniejszym badaniu. Okazało się, że rodzaj stosowanych leków przeciwdepresyjnych nie wpływa istotnie na skuteczność leczenia poszczególnych epizodów depresji, niemniej jednak, ze względu na rekomendacje dotyczące celowości coraz dłuższego okresu stosowania leków przeciwdepresyjnych, leki nowej generacji mogłyby być bardziej wskazane i chętniej akceptowane przez chorych ze względu na ich łagodniejszy profil objawów ubocznych.

Stwierdzony w naszej obserwacji wskaźnik prób samobójczych (2%) oraz zgonów z powodu samobójstw (0,2%) jest trzykrotnie niższy od podawanego wskaźnika w skali rocznej obliczonego u chorych na depresję będących w trakcie prób klinicznych leków przeciwdepresyjnych [18]. Nie stwierdzono różnic w częstości prób samobójczych w poszczególnych grupach: w pierwszym epizodzie wystąpiły one w początkowym okresie leczenia, natomiast u chorych z epizodami wielokrotnymi – w okresie późniejszym epizodu.

Wnioski

1. Przebieg i leczenie kolejnych epizodów depresji są mniej pomyślne w porównaniu z leczeniem epizodu pierwszego.
2. U pacjentów z wielokrotnymi epizodami występuje większe nasilenie, zarówno globalne, jak i poszczególnych zespołów objawowych, depresji po 6 i po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia; stan remisji uzyskuje się u mniejszego odsetka chorych, częściej natomiast zachodzi konieczność ich hospitalizacji psychiatrycznej.

ken mit der ersten Episode. Die Art der angewandten antidepressiven Arzneimittel hatte keinen größeren Einfluss auf die Wirksamkeit der Behandlung der einzelnen Depressionsepisoden. Bei 10 Kranken (2% der Gruppe) traten während der Beobachtung Suizidversuche auf, darunter eine tödliche (0,2%). In der Gruppe der ersten Episode traten sie in der Anfangszeit der Behandlung auf, und bei Kranken mit den mehreren Episoden in der späteren Zeit.

Schlussfolgerungen: Die erzielten Ergebnisse zeigen, dass der Verlauf und die Behandlung der folgenden Depressionsepisode weniger erfolgreich sind als in der ersten Episode. Diese Ergebnisse können zur Verifizierung der Anordnungen zur Behandlung der Depression beitragen.

L'image clinique et le traitement des épisodes consécutifs de la dépression – résultats de recherches polonaises menées par plusieurs centres

Résumé

Objectif: comparaison de l'image clinique et des résultats thérapeutiques du premier épisode de la dépression, du deuxième et du troisième.

Méthode: observation clinique prospective, naturelle, annuelle du cours de la dépression. Cette observation est faite au cours de 1999-2000 et 166 psychiatres polonais y participent. Ils analysent les données de: 176 patients avec le premier épisode de la dépression, 170 patients avec le deuxième épisode et 183 avec le troisième épisode ou suivant.

Résultats: au début ces groupes examinés ne diffèrent ni de l'âge, de proportion du sexe, d'intensité de la dépression en général, ni des symptômes particuliers. Le groupe des patients avec le premier épisode de la dépression sont examinés après une période prolongée de la manifestation des symptômes et dans ce groupe on administre les médicaments antidépresseurs de la nouvelle génération. La comparaison du développement de la dépression démontre la plus grande intensité des symptômes en général ainsi que des symptômes particuliers après 6 et 12 mois du début de l'observation et de la thérapie et le moindre pourcentage des malades à l'état de rémission du groupe avec les suivants épisodes de la dépression que du groupe avec le premier épisode. Le genre des médicaments antidépresseurs n'influe pas d'une manière significative sur l'efficacité des traitements des épisodes particuliers. Chez 10 malades (2%) on observe les tentatives de suicide dont l'une finit par le décès (0,2%). Ces tentatives se manifestent au début de la thérapie dans le groupe avec le premier épisode et plus tard – dans les groupes avec les suivants épisodes de la maladie.

Conclusions: ces recherches démontrent que le cours et la thérapie de successifs épisodes de la dépression sont moins favorables que du premier épisode de cette maladie. Elles peuvent contribuer à vérifier les prescriptions thérapeutiques concernant la dépression.

Piśmiennictwo

1. Murray CJ, Lopez AD. *Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: global burden of disease study*. Lancet 1997; 349: 1498–1504.
2. *The World Health Report 2001. Mental health: new understanding, new hope*. Genewa: World Health Organization; 2001.
3. Winokur G, Coryell W, Keller M, Edincott J, Akiskal H. *A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder*. Arch. Gen. Psychiatry 1993; 50: 457–465.
4. Kessing LV, Andersen PK, Mortensen PB, Bolwig TG. *Recurrence in affective disorder. I. Case register study*. Brit. J. Psychiatry 1998; 172: 23–28.
5. Angst J. *The course of affective disorders*. Psychopathol. 1986; 19: 47–52.
6. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Edincott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller MB. *A prospective 12-year study of subsyndromal and*

- syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders.* Arch. Gen. Psychiatry 1998; 55: 694–700.
7. Hoencamp E, Haffmans PM, Griens AM, Huijbrechts IP, Heycopten Ham BF: *A 3.5-year naturalistic follow-up study of depressed out-patients.* J Affect. Disord. 2001; 66: 267–271.
 8. Rybakowski J. *Farmakologiczna profilaktyka nawrotów chorób afektywnych.* Post. Psychiatr. Neurol. 1997; 6: 153–163.
 9. Ballenger JC. *Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety.* J. Clin. Psychiatry 1999; 60 (supl. 22): 29–34.
 10. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Edincott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller MB. *Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse.* J. Affect. Disord. 1998; 50: 97–108.
 11. Thase ME. *The clinical, psychosocial, and pharmacoeconomic ramifications of remission.* Am. J. Manag. Care 2001; 7 (supl. 11): 377–385.
 12. Kiejna A, Rybakowski J, Czech M, Faluta T, Pachocki R: *Ocena prospektywna przebiegu depresji i jej nawrotów. Skutki kliniczne, społeczne i ekonomiczne.* Psychiatr. Pol. 2001; 35: 181–186.
 13. *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne.* Kraków–Warszawa: Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius” – Instytut Psychiatrii i Neurologii; 1998.
 14. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, Rush AJ, Weissman MM. *Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence.* Arch. Gen. Psychiatry 1991; 48: 851–855.
 15. Guy W. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology.* Rockville: NIMH; 1976.
 16. Hamilton M. *A rating scale for depression.* J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1960; 23: 56–62.
 17. Paykel ES. *Continuation and maintenance therapy in depression.* Brit. Med. Bull. 2001; 57: 145–159.
 18. Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. *Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration Database.* Int. J. Neuropsychopharmacol. 2001; 4: 113–118.

Otrzymano: 23.09.2002

Zrecenzowano: 2.12.2002

Przyjęto do druku: 13.01.2003

Adres: Janusz Rybakowski
Klinika Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33
e-mail: rybakows@wlpk.top.pl

PODZIĘKOWANIE: Autorzy i sponsor badania składają serdeczne podziękowania wszystkim psychiatrom biorącym udział w realizacji projektu, a w szczególności koordynatorom regionalnym, którymi byli: prof. Aleksander Araszkiewicz, Bydgoszcz; dr med. Jan Beszlej, Wrocław; dr med. Włodzimierz Chrzanowski, Białystok; dr hab. med. Andrzej Czernikiewicz, Lublin; prof. Jan Horodnicki, Szczecin; dr med. Jan Jaracz, Poznań; prof. Irena Krupka-Matuszczyk, Katowice; prof. Jerzy Landowski, Gdańsk; prof. Jolanta Raabe-Jabłońska, Łódź; dr hab. med. Małgorzata Rzewuska, Warszawa; prof. Andrzej Zięba, Kraków.

